

EDITORIAL

염증성 장질환에서 바이오시밀러에 대한 아시아 의사들의 관점 - 우리는 사용할 준비가 되어 있는가?

나수영

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Asian Physician's Perspectives on Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Are We Ready to Use?

Soo-Young Na

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Article: Knowledge and Viewpoints on Biosimilar Monoclonal Antibodies among Asian Physicians: Comparison with European Physicians
(Korean J Gastroenterol 2019;74:333-340)

최근 아시아에서 염증성 장질환의 발생률과 유병률은 과거와 비교하여 급격히 증가하고 있다.¹ 염증성 장질환의 치료에 대한 보건의료 비용 또한 기하급수적으로 증가하고 있는데, 입원 또는 수술에 따른 비용 증가보다는 생물학적 제제의 사용 증가가 주된 원인으로 대두되고 있다. 국내에서도 생물학적 제제의 사용은 염증성 장질환의 보건의료 비용에서 고비용의 중요한 인자이다.² 바이오시밀러(biosimilar) 제제들은 보건의료 비용의 부담을 줄일 수 있는 대안으로 최근 각광을 받고 있다. 유럽에서는 기존의 생물학적 제제 대비 약 30% 비용 절감 효과가 있으며, 환자들이 보다 쉽게 tumor necrosis factor- α 억제제의 치료를 접할 수 있다는 점에서 의미가 있다.

바이오시밀러 제제는 생물학적 제제와 구조적으로 매우 유사하고 임상적으로 효과와 부작용 면에서 의미 있는 차이가 없는 것으로 정의한다.³ 2006년에 세계 최초로 재조합 인간성 장호르몬 바이오시밀러가 유럽에서 승인을 받은 후 최근 바이오시밀러 시장은 급성장하였다. 염증성 장질환 분야에서는

2012년에 국내에서 세계 최초로 인플리시맙(infliximab)에 대한 CT-P13 (Remsima; Celltrion, Incheon, Korea)을 개발하여 식약청 승인을 받았다. 이후 2013년에 European Medicines Agency와 2016년에 미국 Food and Drug Administration (FDA)의 승인을 받았다.⁴ 아시아에서는 2014년에 일본, 2016년에 대만과 싱가포르, 2017년에 홍콩에서 각각 승인을 받았다.⁴ 아달리무맙(adalimumab)은 2016년 미국에서 ABP501 (Amjevita; Amgen, Thousand Oaks, CA, USA)이 FDA 승인을 받았으며, 2017년에는 European commission의 승인을 받았다. 국내에서는 SB5 (Imraldi; Samsung Bioepis, Incheon, Korea)가 개발되어 2017년에 식약청 승인을 받았다.⁵ 현재 미국 FDA 승인을 받은 바이오시밀러는 총 9개로 infliximab-dyyb (Inflectra; Celltrion), infliximab-abda (Renflexis; Samsung Bioepis), infliximab-qbt (Ixifi; Pfizer, Ringaskiddy, Ireland), infliximab-axxq (Avsola; Amgen), adalimumab-atto (Amjevita; Amgen), adalimumab-adbm (Cyltezo; Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT, USA), ali-

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 나수영, 63241, 제주시 아란13길 15, 제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Soo-Young Na, Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea. Tel: +82-64-717-1143, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: sktnndud@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3685-682>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

mumab-adaz (Hyrimoz; Sandoz, Princeton, NJ, USA), adalimumab-bwwd (Hadlima; Samsung Bioepis), adalimumab-afzb (Abrialada; Pfizer)이며, 10여 개의 인플리시맙 바이오시밀러와 30여 개의 아달리무맙 바이오시밀러를 포함하여 다양한 생물학적 제제에 대한 바이오시밀러들이 개발 중에 있다.^{4,5}

바이오시밀러는 제조의 복잡성과 오리지널 생물학적 제제의 세포주에 대한 접근 불가 등으로 인하여 완벽한 복제약은 아니다. 따라서 바이오시밀러 제품은 미세한 구조적 또는 기능적 차이를 가질 수 있다. 실리콘(silicon) 테스트만으로는 이러한 미세한 차이가 임상 결과에 미치는 잠재적 영향력을 완벽하게 평가할 수 없으며 효과, 부작용, 면역원성(immunogenenitity) 등이 동등하다는 것을 담보하지 않는다.⁶ 따라서 바이오시밀러의 시판 후 효과와 안정성에 대한 감시와 연구들이 지속적으로 요구되고 있으며, 최근 여러 연구들을 통하여 염증성 장질환에서 바이오시밀러의 실제 사용 후 임상 효과가 입증되고 있다. Cohen 등⁷은 오리지널에서 바이오시밀러로 교체(switching) 한 90개의 연구를 체계적으로 고찰하였는데, 14개 질환 적응증의 14,225명의 환자들에서 교체 후 효과, 안전성, 면역원성 등에서 차이를 보이지 않았으며, 염증성 장질환만의 하위 집단 분석에서도 결과는 같았다. Ebada 등⁸은 CT-P13 (Remsima; Celltrion)을 사용한 32개의 연구에서 3,464명의 염증성 장질환 환자들을 대상으로 메타분석을 시행하였는데 63주까지의 장기 추적 관찰에서 효과적이고 안전하였으며, 인플리시맙에서 CT-P13 (Remsima; Celltrion)로 교체한 환자들에서도 효과적이었다. Milassin 등⁹은 염증성 장질환 환자들을 대상으로 한 29개의 인플리시맙에서 바이오시밀러로의 교체 연구와 14개의 바이오시밀러 관해 연구를 분석하였는데, CT-P13 (Remsima; Celltrion)은 관해와 유지 요법 모두 효과와 안전성 면에서 인플리시맙과 동등하였으며, 인플리시맙에서 바이오시밀러로의 교체는 바이오시밀러 유지 요법과 비교하여 열등하지 않았다. 여러 연구들을 바탕으로 2017년에 European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)은 염증성 장질환의 치료를 위하여 적응증이 외삽(extrapolation)될 수 있으며 오리지널 제제에서 바이오시밀러 제제로의 교체는 용인(acceptable)될 수 있다고 하였다.¹⁰ British Society of Gastroenterology 2019년 가이드라인에서는 바이오시밀러는 염증성 장질환의 치료제로 처음부터 사용될 수 있으며, 관해기 또는 안정적인 상황에서는 교체 약물로 사용될 수 있다고 하였다.¹¹ Asia-Pacific Association of Gastroenterology Working Group on Inflammatory Bowel Disease와 Asian Organization for Crohn's and Colitis (AOCC)의 2019년 의견서도 현재 승인된 바이오시밀러는 오리지널만큼의 효과와 안전성을 바탕으로 염증성 장질환의 관해와 유지 요법에서 사용될 수 있다고 하였다.¹² 하지만 바이오시밀

러에서 오리지널로의 역전환 또는 바이오시밀러 간의 상호 교환은 아직 과학적, 임상적 근거가 부족하며 향후 추가적인 연구가 필요하다.¹⁰

이제 염증성 장질환을 치료하는 의사들은 오리지널 제제에서 바이오시밀러로 변경하는 것에 대한 결정을 해야 할 때가 왔다. 유럽에서 2013년에 CT-P13 (Remsima; Celltrion)이 허가된 이후 Danese 등^{13,14}은 2013년과 2015년에 각각 ECCO 회원들에 대한 설문 조사를 통하여 유럽의 염증성 장질환 전문가들의 바이오시밀러에 대한 인식을 조사하였다. 2013년에 ECCO 회원들은 바이오시밀러에 대하여 매우 보수적이었다. 비록 보건의료 비용의 절감 면에서 큰 장점이 있었지만 대부분의 응답자들은 바이오시밀러의 효과, 안전성, 면역원성 등에 대하여 의구심을 가졌으며 적응증의 외삽과 교체 처방에 대하여 상당히 부정적이었다. 하지만 많은 유럽 국가들에서 바이오시밀러가 도입되어 사용된 후인 2015년에는 2013년의 설문 결과가 역전되어 44.4% (2013년 5.9%)에서 교체 처방이, 50.8% (2013년 24.2%)에서 적응증의 외삽이 가능하다고 응답하였다. 무엇보다 2013년에는 응답자의 약 60%에서 바이오시밀러의 사용에 대하여 신뢰(confidence)하지 못하였지만 2015년에는 그 수치가 약 20% 정도로 크게 감소하였다. 이러한 인식의 변화는 바이오시밀러에 대한 저변 확대, 지속적인 임상 연구의 데이터 축적, 바이오시밀러에 대한 보건의료기관, 의료계, 제약 회사의 다각적 교육이 있었기에 가능하였다. 한편, 국가마다 의료 정책, 보험 정책, 보상, 지역 재산권 등의 사회 정책과 보건의료 자원 등이 상이하기 때문에 아직까지 아시아에서는 한국, 일본, 대만, 홍콩, 싱가포르를 제외하고는 바이오시밀러의 저변 확대는 소원하였으며 아시아 임상 의사들을 대상으로 바이오시밀러에 대한 인식을 조사한 연구는 없었다. Park 등¹⁵은 2017년 AOCC 회원들에게 설문을 통하여 아시아 의사들의 바이오시밀러에 대한 인식을 조사하였다. 조사 응답을 보면 한국, 일본, 홍콩을 제외하면 2017년 4월까지도 절반의 국가에서 바이오시밀러가 도입되지 않았다. 비록 바이오시밀러에 대하여 비교적 잘 이해하고 있었으며 면역원성에 대한 염려 (38.4% vs. 27.1%)도 2015년 ECCO 회원들의 응답과 큰 차이를 보이지는 않았으나, 처방에 대한 신뢰(60.9% vs. 80.5%)와 적응증의 외삽(39.1% vs. 50.8%)에 대해서는 2015년 ECCO 회원들의 응답률보다 낮았다. 이는 아시아인을 대상으로 한 임상 연구 데이터가 서양에 비하여 상대적으로 부족하고 처방에 대한 경험이 적기 때문에 생각된다. 실제로 AOCC 응답자 중 바이오시밀러를 처방한 경험이 있는 경우에는 2015년 ECCO 회원들의 응답률 이상으로 바이오시밀러 처방을 신뢰한다고 하였다. 따라서 향후 아시아에서도 바이오시밀러의 저변이 더욱 확대된다면 유럽의 의사들과 비슷한 인식의 변화를 가질 것으로 생각된다.

최근 몇 년간 바이오시밀러의 사용이 증가하면서 염증성 장질환을 치료하는 의사들은 과거와 비교하여 바이오시밀러의 효과와 안정성에 대하여 매우 호의적이며 신뢰하는 태도로 변화하였다. 하지만 여전히 2015년 ECCO 및 2017년 AOCC 설문 조사에서 응답자의 약 1/3은 면역원성에 대한 우려를 나타내고 있다. 따라서 바이오시밀러의 적응증 확대에 앞서 충분하고 적절한 임상 연구가 선행되어야 함은 향후 바이오시밀러가 풀어야 할 중요한 숙제이다.

REFERENCES

1. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145:158-165.e2.
2. Kim JW, Lee CK, Lee JK, et al. Long-term evolution of direct health-care costs for inflammatory bowel diseases: a population-based study (2006-2015). *Scand J Gastroenterol* 2019;54:419-426.
3. Ebbers HC, Crow SA, Vulto AG, Schellekens H. Interchangeability, immunogenicity and biosimilars. *Nat Biotechnol* 2012;30: 1186-1190.
4. Biosimilars of infliximab. [Internet]. Mol: Generics and Biosimilars Initiative; [updated 2019 Nov 29; cited 2019 Nov 30]. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-infliximab>
5. Biosimilars of adalimumab. [Internet]. Mol: Generics and Biosimilars Initiative; [updated 2019 Nov 15; cited 2019 Nov 30]. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-adalimumab>
6. Jawa V, Cousens LP, Awwad M, Wakshull E, Kropshofer H, De Groot AS. T-cell dependent immunogenicity of protein therapeutics: preclinical assessment and mitigation. *Clin Immunol* 2013;149:534-555.
7. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs* 2018;78:463-478.
8. Ebada MA, Elmatboly AM, Ali AS, et al. An updated systematic review and meta-analysis about the safety and efficacy of infliximab biosimilar, CT-P13, for patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:1633-1652.
9. Milassin Á, Fábián A, Molnár T. Switching from infliximab to biosimilar in inflammatory bowel disease: overview of the literature and perspective. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12: 1756284819842748.
10. Danese S, Fiorino G, Raine T, et al. ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease-an update. *J Crohns Colitis* 2017;11:26-34.
11. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3): s1-s106.
12. Ooi CJ, Hilmi I, Banerjee R, et al. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34: 1296-1315.
13. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis* 2014;8:1548-1550.
14. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in biosimilar knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] members: an updated survey. *J Crohns Colitis* 2016;10:1362-1365.
15. Park SK, Moon W, Kim ES, Park SH, Park DI. Knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among Asian physicians: comparison with European physicians. *Korean J Gastroenterol* 2019;74:333-340.